

Rational Pharmaceutical Management Plus
Informe de Viaje a Paraguay: Diciembre de 2005

Edgar Barillas

Diciembre 22, 2005

Rational Pharmaceutical Management Plus
Center for Pharmaceutical Management
Management Sciences for Health
4301 N. Fairfax Drive, Suite 400
Arlington, VA 22203
Phone: 703-524-6575
Fax: 703-524-7898
E-mail: rpmpplus@msh.org

Este informe ha sido preparado gracias al apoyo de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, bajo los términos del convenio cooperativo número HRN-A-00-00-00016-00. Las opiniones expresadas en el presente corresponden al autor y no reflejan necesariamente las opiniones de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional.

Acerca del Programa RPM Plus

El Programa Rational Pharmaceutical Management Plus (RPM Plus) trabaja en más de 20 países en vías de desarrollo con el objetivo de proporcionar asistencia técnica para fortalecer los sistemas de gestión de medicamentos e insumos para la salud. El programa ofrece guías técnicas y ayuda a desarrollar estrategias e implementar programas tanto para mejorar la disponibilidad de insumos de salud—medicamentos, vacunas, suministros y equipo médico básico—de calidad garantizada para la salud materna e infantil, el VIH/SIDA, las enfermedades infecciosas y la planificación familiar, así como para promover el uso apropiado de insumos de salud en los sectores públicos y privados.

Resumen

La resistencia a los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis es un componente importante de la Iniciativa de Enfermedades Infecciosas de América del Sur (SAIDI, por sus siglas en Inglés). El propósito de la visita de RPM Plus a Paraguay fue establecer la situación de la tuberculosis multi-fármaco resistente y establecer los requerimientos de asistencia técnica para evaluar los factores que contribuyen a esta situación.

Citación Recomendada

Barillas, Edgar. 2005. *Informe de Viaje a Paraguay, Diciembre de 2005*. Presentado a la Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos por Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

Palabras Clave

Tuberculosis, resistencia, medicamentos

Contenido

Abreviaturas	v
Antecedentes	1
Propósito de la Visita	1
Alcance del Trabajo	1
Actividades	3
Ajuste a las Actividades Planificadas o Actividades Adicionales	3
Siguientes Pasos	5
Actividades de Seguimiento Inmediato	5
Acuerdos y entendimiento con las contrapartes.....	5
Anexo 1: Agenda de Visita	7
Anexo 2: Situación de la TB Multi-Fármaco Resistente en Paraguay	9

Abreviaturas

CEMIT	Centro Multidisciplinario de Investigaciones Tecnológicas
DOTS	Directly Observed Treatment Short Course
FM	Fondo Mundial
MSP y BS	Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
MSH	Management Sciences for Health
OPS/OMS	Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud
PNCT	Programa Nacional de Control de la Tuberculosis
RPM Plus	Rational Pharmaceutical Management Plus
SAIDI	South America Infectious Disease Initiative
TAES	Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado
TB	Tuberculosis
TB-MFR	Tuberculosis Multi-Fármaco Resistente
USAID	Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos

Antecedentes

La resistencia a los antibióticos es una seria preocupación en los países latinoamericanos. La situación es exacerbada por una exposición aumentada de los microorganismos a los antibióticos. Un contribuyente mayor al desarrollo de resistencia es el uso de antibióticos para condiciones en las que no están recomendados, o el uso de dosis inapropiadas cuando estos están justificados. Los médicos, farmacéuticos y expendedores contribuyen al uso innecesario de los antibióticos y los pacientes tienden a automedicarse cuando no tienen acceso a los servicios de salud. Los sistemas de salud también contribuyen a la generación de resistencia al no contar con regulaciones para el uso de los antibióticos, e implementando mecanismos ineficientes para la selección, adquisición, distribución y uso de los medicamentos.

Para enfrentar estos problemas la oficina regional de la Agencia para el Desarrollo de los Estados Unidos (USAID) para América Latina y el Caribe ha promovido la “Iniciativa de Enfermedades Infecciosas de América del Sur” (SAIDI, por sus siglas en Ingles), que permite a organizaciones que trabajan en acuerdos cooperativos con USAID, otros Departamentos del Gobierno de los Estados Unidos y a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), unir esfuerzos para desarrollar estrategias para controlar el avance de la resistencia a los antibióticos en Perú, Bolivia y Paraguay. El modelo operativo de SAIDI fortalece la colaboración de estas organizaciones técnicas con contrapartes nacionales y gobiernos, promoviendo relaciones de cooperación directa entre países de América del Sur. Sobre la base de las experiencias de esta iniciativa se pueden alcanzar para la región economías en capacitación, investigación y en las intervenciones. La iniciativa SAIDI es administrada conjuntamente por la Misión de USAID en Perú y por la Oficina Regional para América Latina y el Caribe de USAID, con sede en Washington DC.

Este viaje va a permitir al SAIDI conocer la situación de la resistencia a los medicamentos para la tuberculosis (TB) e incorporar esta información en un análisis integral de la resistencia a los antibióticos.

Propósito de la Visita

Conocer los requerimientos de asistencia técnica para evaluar los factores que contribuyen a la resistencia a los medicamentos para la TB en Paraguay.

Alcance del Trabajo

De acuerdo a los términos de referencia, el Dr. Edgar Barillas cumpliría con las siguientes actividades:

- Entrevistarse con socios de la iniciativa SAIDI, particularmente el PNCT, para discutir los factores que contribuyen a la Tuberculosis Multi-Fármaco Resistente (TB-MFR) y desarrollar un plan para evaluar las áreas en donde la información es débil.

- Informar a los oficiales de la Misión de USAID en Paraguay sobre los hallazgos de la visita y siguientes pasos.

Actividades

1. **Entrevista a funcionarios y técnicos del Programa Nacional de Control de la TB (PNCT):** Se sostuvieron entrevistas con autoridades y técnicos del Programa de TB, incluyendo el Director del Programa, la responsable del proyecto de TB-MFR, el administrador y el asesor técnico del programa. La agenda de trabajo se encuentra en el anexo 1. Una breve descripción de la situación de fármaco resistencia en el país y la organización del diagnóstico y tratamiento de la TB encuentra en el anexo 2.
2. **Visita a los establecimientos de salud:** Se visitaron tres establecimientos de salud en áreas DOTS: el centro de salud de Tobati, el centro de salud de Arroyos y Esteros y el Hospital Menonita en Itacurubi de la Cordillera. Se encontró en los tres una adecuada implementación de la estrategia DOTS, sistemas de información eficientes y resultados operativos cercanos a las metas operativas establecidas por el programa. Este es uno de los departamentos donde el DOTS se encuentra mejor implementado y no refleja la situación del resto del país. El detalle de los hallazgos de la visita de campo se presentan en el anexo 2.
3. **Entrevista a otros funcionarios involucrados en el control de la TB-MFR:** Se sostuvieron entrevistas con las autoridades del departamento de vigilancia sanitaria, el laboratorio de análisis de medicamentos del CEMIT, el laboratorio central del MSP y BS y la Dirección General de Vigilancia de la Salud. La agenda de la visita se encuentra en el anexo 1. Una breve descripción de los hallazgos se incluye en el anexo 2.
4. **Presentación de resultados de la visita a funcionarios de USAID:** Se sostuvo una reunión con Graciela Ávila, oficial de USAID en Asunción, con el propósito de presentar los resultados de la visita al país y los siguientes pasos dentro del programa de trabajo de SAIDI.

Ajuste a las Actividades Planificadas o Actividades Adicionales

No hubo modificaciones a la agenda de trabajo originalmente programada.

Siguientes Pasos

Actividades de Seguimiento Inmediato

- **Incorporación de los hallazgos de esta visita en el análisis de la situación de la resistencia a los antibióticos que efectúa SAIDI en Paraguay:** La iniciativa SAIDI se encuentra en una fase diagnóstica que antecede a las intervenciones que se implementarán en cada uno de los países que forman parte de la iniciativa. Los hallazgos de esta visita serán incorporados a un diagnóstico integral que permita a los socios de SAIDI y a las contrapartes nacionales decidir sobre el área de intervención de mayor beneficio para el país, que sea, además, capaz de generar lecciones útiles para el resto de países beneficiarios de la iniciativa.

Acuerdos y entendimiento con las contrapartes

- **Abordaje de la TB MFDR con miras a su eliminación como patología epidemiológicamente importante:** Los hallazgos presentados en el anexo 2 sugieren que Paraguay se encuentra en una situación óptima para eliminar la TB-MFR como una patología de importancia epidemiológica. Los siguientes factores contribuyen a esta hipótesis:
 - El diseño técnico del programa es sólido.
 - Los recursos del Fondo Mundial permitirán la extensión de DOTS al resto del país en los próximos tres años.
 - La prevalencia de TB-MFR es relativamente baja, no contándose con más de 30 casos identificados.
 - Se ha presentado al Fondo Mundial un proyecto para el tratamiento de estos pacientes.
 - El país cuenta con recursos humanos y de laboratorio para implementar el proyecto.
 - No parece existir una inmigración importante que contribuya a la aparición de casos no-autóctonos.

En estas circunstancias es factible plantear una iniciativa que conduzca a la eliminación de la TB-MFR (como una entidad de importancia epidemiológica) con una estrategia que combine no solo el tratamiento de los pacientes, sino la exhaustiva investigación de los contactos y la vigilancia estrecha de la aparición de nuevos casos. El éxito de un proyecto de esta naturaleza significaría una inversión real en términos de salud y financieros, si se consideran no solo los años de vida ganados de los pacientes curados, sino los ahorros a largo plazo derivados de la interrupción de la cadena de transmisión de estas cepas multi-fármaco resistentes.

- **Organización de un taller para la capacitación en la gestión del suministro de medicamentos para la TB:** La Dra. Maria Almirón, Asesora de OPS/OMS, comentó que la inapropiada gestión del suministro de medicamentos de primera línea ha sido causa de desabastecimiento ocasional en algunos establecimientos, a

pesar de que se cuenta con recursos financieros suficientes para su compra. Solicitó a RPM Plus que se considerara la posibilidad de organizar un taller para mejorar los conocimientos y prácticas del personal en esta área, acompañado de asistencia técnica para analizar el sistema de control de inventarios e información y hacer recomendaciones para su mejoramiento. El Director del Programa de TB estuvo de acuerdo con esta iniciativa. De concretarse esta actividad el Fondo Mundial podría financiar los gastos de transporte hospedaje y alimentación de los participantes y RPM Plus (con recursos del Bureau de USAID para América Latina y el Caribe) financiaría la participación de los facilitadores. Esta actividad podría realizarse en el mes de Marzo de 2006. En las próximas semanas las agencias involucradas estudiarán la disponibilidad de recursos financieros y las fechas más convenientes.

Anexo 1: Agenda de Visita

Dia	Actividad
Lunes 12	Entrevista con Dr. Juan Carlos Jara, Director del Programa de TB y Gualberto Piñanez, Asesor del Programa de TB
Martes 13	Entrevistas con: <ul style="list-style-type: none">• Lic. Gustavo Almada, Director Departamento Vigilancia Sanitaria del MSP y BS• Dra. Irmina Toledo, responsable del programa de multi-resistencia• Lic. Juan Carlos Cubilla, Administrador del Programa de TB
Miércoles 14	Entrevistas con: <ul style="list-style-type: none">• Lic. Inocencia Peralta, Directora del CEMIT• Lic. Julio Mansur Director del Laboratorio Central de Salud Pública• Dra. Nilda Juárez de Romero, Responsable de TB en el Laboratorio Central de Salud Pública
Jueves 15	Visita a servicios de salud departamento Cordillera
Viernes 16	Entrevista con : <ul style="list-style-type: none">• Dra. Wilma Basualdo, Directora General Vigilancia de la Salud• Dra. Maria Almirón, Asesora OPS/OMS• Lic. Graciela Avila, Oficial USAID Paraguay

Anexo 2: Situación de la TB Multi-Fármaco Resistente en Paraguay

Situación de la Enfermedad

La Tuberculosis tiene una alta incidencia en Paraguay según estimaciones de la OPS/OMS. Existen diferencias sustanciales entre incidencia de TB reportada por el país y la estimada por la OPS/OMS. En el año 2004 se reportaron 2,236 casos nuevos de TB; 1,201 de ellos fueron pulmonares frotis (+). Esto equivale a una incidencia de 38.8 x 100,000 habitantes¹ para todos los casos y 20.9 para los pulmonares frotis (+). Datos publicados por la OPS/OMS estiman una tasa de incidencia de entre 50 a 84 por 100,000 habitantes, alrededor del doble de los casos realmente detectados. Esta diferencia es debida a la baja cobertura del diagnóstico. Los casos re-tratados de TB, para el mismo año fueron 308 (5.3 x 100,000 habitantes).

Los Departamentos de Boquerón, Alto Paraguay y Pte. Hayes presentan las tasas de incidencia más elevadas del país: 196, 115 y 174 por 100,000 habitantes, respectivamente².

No existen datos confiables sobre la situación epidemiológica en la población indígena pero se estima de alrededor a 300 casos nuevos por año, para una población indígena nacional total de 86,000 aproximadamente (según el censo de población del año 2,002), lo que da una tasa estimada alarmante cercana a 350 por 100.000 habitantes³.

Organización de los Servicios de Salud⁴

El Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCT) depende de la Dirección General de Vigilancia de la Salud del MSP y BS. Su organización está en proceso de descentralización a las Regiones Sanitaria del país, con la participación de gobernaciones, municipalidades y organismos no gubernamentales para mejorar la cobertura de servicios a nivel local. El programa está organizado actualmente en tres niveles: central, regional y local. El PNCT provee medicamentos y 2 latas de leche en polvo de 800 gramos/mes/paciente para todos los pacientes en tratamiento⁵.

El PNCT cuenta con 13 funcionarios a nivel central (profesionales de salud y administrativos) y con 3 profesionales en cada una de las 18 regiones que se encarga de llevar a cabo las actividades regionales del PNCT dentro de un proceso de descentralización. Cuenta con una Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis integrada por 34 laboratorios distribuidos por todo el país. Siete laboratorios, incluyendo el Laboratorio Central del MSP y BS, efectúan cultivos de *Micobacterium*.

¹ Datos proporcionados por el PNCT en Paraguay, Diciembre de 2005.

² Datos proporcionados por el PNCT en Paraguay, Diciembre de 2005.

³ http://www.theglobalfund.org/search/docs/3PRYT_704_0_fullS.pdf . Consultado 3 Noviembre 2005.

⁴ http://www.theglobalfund.org/search/docs/3PRYT_704_0_fullS.pdf . Consultado 3 Noviembre 2005.

⁵ Según los informes mensuales de casos nuevos y conocidos de TB remitidos por cada Región Sanitaria

Para la implementación de la estrategia DOTS se apoya en organizaciones gubernamentales y ONGs locales. A nivel local se cuenta con promotores voluntarios para la detección de casos y supervisión del tratamiento. Actualmente se capacita al personal de salud de los servicios para la aplicación de la estrategia DOTS/TAES, la cual ya fue implementada en dos regiones sanitarias modelos (áreas III, VII y algunos distritos de Boquerón (XVII) y una ONG, lo que representa no mas del 10% de la población⁶) y ahora se expande en zonas de mayor carga con apoyo financiero del Fondo Mundial (FM). El proyecto presentado al FM propone la extensión de la estrategia DOTS a todos los servicios de salud en tres años a partir del inicio del proyecto.

Los datos mas recientes recolectados por el programa dan cuenta de los siguientes indicadores de producción de servicios.

Tabla 1. Resultado del estudio de cohorte de los casos de tb pulmonar frostis (+). Paraguay, 2002

PACIENTES	CASOS NUEVOS TB PULMONAR FROTIS (+)						CASOS RETRATADOS TB PULMONAR FROTIS (+)					
	TOTAL DE CASOS		T A E S		N O T A E S		TOTAL DE CASOS		T A E S		N O T A E S	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
CURADOS	185	18.9	85	58.6	100	12.0	33	19.6	17	56.7	16	11.6
COMPLETO TTO.	561	57.2	48	33.1	513	61.4	83	49.4	9	30.0	74	53.6
FRACASO	0	0.0		0.0		0.0	1	0.6		0.0	1	0.7
ABANDONO	162	16.5	5	3.4	157	18.8	36	21.4	3	10.0	33	23.9
FALLECIDOS	52	5.3	6	4.1	46	5.5	13	7.7	1	3.3	12	8.7
TRASLADOS	21	2.1	1	0.7	20	2.4	2	1.2		0.0	2	1.4
EVALUADOS	981	97.7	145	100.0	836	97.3	168	94.4	30	90.9	138	95.2
REGISTRADOS	1004	100	145	100	859	100	178	100	33	100	145	100
ÉXITO DE TTO.:	746	76.0	133	91.7	613	73.3	116	69.0	26	86.7	90	65.2

Como se aprecia en la tabla anterior, la situación es menos alentadora en las áreas no DOTS, donde las tasas de curación son muy bajas y los abandonos, altos.

Durante la visita realizada por RPM Plus en Diciembre de 2005 al Laboratorio Central del MSP y BS, se encontró que cuentan con la infraestructura, recursos humanos y equipo necesario para realizar el control de baciloscopias del resto de laboratorios de referencia (6 adicionales) y efectuar cultivos y pruebas de sensibilidad. De hecho, la propuesta presentada al Comité Luz Verde para el tratamiento de casos TB-MFR contó con la participación del laboratorio para asegurar su involucramiento pleno.

Situación del Suministro de Medicamentos

⁶ WHO Report 2004. http://www.stoptb.org/documents/TBPCD_Global_TB_Control_20040304.pdf

Las necesidades de medicamentos para el tratamiento de la TB son estimadas agregando un porcentaje (5-20%) a los casos detectados en el año previo. Los medicamentos son adquiridos a través de OPS. La responsabilidad del desaduanaje de los productos corresponde a Programa de TB. OPS envía junto con los productos los correspondientes certificados de calidad. El MSP y BS no efectúa controles de laboratorio posteriores. La USP realizó recientemente una prueba de disolución de algunas tabletas de pirazinamida y ninguna alcanzó los requerimientos de la monografía (80% de liberación del ingrediente activo). El rango de liberación se encontró entre 18 y 27%. Estos resultados serán verificados posteriormente⁷.

Durante la visita efectuada por RPM Plus en Diciembre de 2005 se efectuó una visita al laboratorio de CEMIT. Este laboratorio, dependiente de la Universidad Nacional, efectúa los análisis que son requeridos para el registro de los productos a ser comercializados en el país, y efectúa el análisis de las escasas y esporádicas muestras que toma el MSP y BS en las inspecciones que se efectúan a los establecimientos. No existe un registro histórico de los resultados de los análisis efectuados a los medicamentos para el tratamiento de la TB debido a que no existe comercialización en farmacias privadas (con excepción de la Rifampicina, en tabletas de 300 mg).

Durante la visita efectuada por RPM Plus en Diciembre de 2005 se aplicó la técnica de *paciente simulado* en ocho farmacias privadas de Asunción. Seis tenían disponible rifampicina como medicamento de venta libre. En ninguna había disponible otros fármacos para el tratamiento de la TB. Dos dependientes (de las 6 farmacias en las la rifampicina estaba disponible) recomendaron este fármaco como tratamiento único para el tratamiento de la TB.

Como se mencionó, los medicamentos para los establecimientos públicos son comprados a OPS y no son sometidos a análisis en el país. En la visita efectuada por RPM Plus en Diciembre de 2005 se encontró que los medicamentos adquiridos vienen en presentaciones a granel (frascos de 1000 tabletas). El personal del programa a nivel central prepara y distribuye en bolsas plásticas el número de tabletas equivalentes a un mes de tratamiento. Esta manipulación es potencial causa de contaminación y pérdida de los registros de identificación (principio activo, fecha de vencimiento).

La bodega central de medicamentos de TB esta siendo reacondicionada. Temporalmente los medicamentos se encuentra en una bodega que no llena las condiciones de un almacenaje adecuado: poca ventilación, falta de tarimas, estibas altas. La bodega reacondicionada ofrecerá condiciones más adecuadas de almacenaje. Se espera que el traslado se haga efectivo en las próximas semanas.

Las Direcciones Regionales recogen mensualmente medicamentos suficientes para tratar a los pacientes que se esperan detectar en los establecimientos de salud bajo su responsabilidad. El sistema de información registra el número de pacientes tratados y los

⁷ USP, Informe de Viaje. Baroja 2005. El análisis se realizó en el marco de una capacitación que ofreció la USP en métodos analíticos. Desafortunadamente, cuando se quisieron verificar los resultados ya no habían disponibles tabletas del mismo lote. SAIDI esta apoyando el desarrollo de nuevas pruebas analíticas cuyos resultados se conocerán en los próximos meses.

regimenes de tratamiento, pero no el consumo real de medicamentos. Los excedentes derivados de pacientes que abandonan, o fallecen solo son identificados en las visitas de supervisión que efectúan mensualmente la direcciones provinciales y trimestralmente el nivel central de PNCT.

El desabastecimiento no ha sido un problema en el almacén central. Se reportaron, sin embargo, problemas esporádicos de desabastecimiento en algunos de los establecimientos de salud (con la consecuente interrupción transitoria del tratamiento) debido a un inadecuado control de inventarios.⁸ En los servicios visitados del departamento Cordillera ningún paciente ha interrumpido su tratamiento debido a problemas de abastecimiento en los últimos años. La administración al tratamiento, particularmente en las comunidades retiradas depende en voluntarios de salud que han sido capacitados en la identificación de casos, la extensión y envío de frotis de esputo y la observación directa del tratamiento.

Situación de la Multi-resistencia a Fármacos

La encuesta nacional de resistencia a los medicamentos efectuada en 2003 reveló un 2.1% de resistencia entre los casos nuevos, y 4% entre los pacientes con tratamiento previo⁹.

A la aparición de estos casos seguramente contribuyen:

- La limitada extensión del DOTS con las consecuentes altas tasas de abandono y bajos porcentajes de curación.
- La comercialización (aunque limitada) de medicamentos que deben ser reservados para el tratamiento de la TB.
- La insuficiencia e inconsistencia del tratamiento que actualmente se le estas proporcionando a los pacientes identificados: Actualmente el programa tiene registrados alrededor de 25 casos que están siendo tratados con le esquema completo para pacientes en categoría 1, más Kanamicina y Ciprofloxacina, los únicos medicamentos de segunda línea disponibles en el mercado nacional. El seguimiento de estos pacientes no es sistemático y el laboratorio del MSP y BS no cuenta con registros sistematizados sobre la positividad de sus cultivos y la resistencia.

El proyecto presentado al Fondo Mundial incluye el tratamiento de esto pacientes con regimenes estandarizados que incluyen al menos cuatro medicamentos de segunda línea. La propuesta esta siendo revisada por el Comité Luz Verde. Si es aprobada se espera que los pacientes inicien tratamiento alrededor del mes de Febrero de 2006.

Análisis

⁸ Conversación con María Almirón y Dra Irmina Toledo (17 Diciembre, 2005)

⁹ MSP, OPS/OMS, USAID. Resultado del Estudio de Vigilancia de la Fármaco-Resistencia de la Tuberculosis en la Republica de Paraguay. Paraguay, 2004.

Paraguay se encuentra en una situación privilegiada para eliminar la multi-resistencia como un problema epidemiológicamente relevante. Este podría ser un caso ilustrativo para otros países que se encuentra en una situación epidemiológica similar. La combinación de esta “ventana epidemiológica” y el apoyo del Fondo Mundial y otras agencias de cooperación pueden contribuir a estos fines, en tanto se logre implementar una serie de tareas paralelas:

1. Extender un DOTS de calidad al 100% de los establecimientos de salud, lo que implica reducir las tasas de abandono e incrementar las tasas de curación, inclusive en las áreas DOTS.
2. Tratar de forma exitosa a los pacientes identificados como multi-fármaco resistentes y hacer una investigación exhaustiva de sus contactos.
3. Regular la venta libre de rifampicina en las farmacias particulares.